

шими нейро-гуморальную регуляцию. Молекулярно-генетическая регуляция экспрессии модулирующих протеинов и ферментов обеспечивает их противоонкогенную или онкогенную направленность, ускоряет или замедляет апоптоз СК, предотвращает или повышает риск малигнизации клеток. Интенсивное химическое, биологическое или радиационное воздействие чаще всего сопровождается гибелью уязвимых СК. Разовое, периодическое воздействие факторов малой интенсивности вызывает функциональные нарушения или повреждения в СК вплоть до нестабильности ДНК и начальной мутации, которые обычно носят обратимый характер за счет репаративных процессов под воздействием восстановительных факторов микроокружения ниши. В то же время, функциональные и нестойкие повреждения в СК понижают потенциал их воспроизводства и способствуют формированию гипорегенераторных синдромов с развитием хронических ринофарингитов, бронхитов, гастритов, колитов, анемии и различных гипоплазий, в зависимости от области и степени воздействия повреждающих агентов. В свою очередь, для формирования повторных стойких мутаций в СК и их клонового воспроизводства необходимо длительное постоянное воздействие факторов малой интенсивности на организм. Длительное воздействие факторов малой интенсивности на организм вызывает медленное накопление апоптозрезистентных СК со стойкой мутацией гена p 53 с высоким и длительным пролиферативным потенциалом. Хроническое воздействие факторов малой интенсивности позволяет мутантным клеткам избегать влияния иммунного надзора, контроля барьерных СК ниши и протеинов микроокружения, что сопровождается развитием пролиферативных процессов и повышает риск малигнизации.

В основе профилактики общесоматической и онкологической патологии должно лежать предупреждение повреждающих эффектов на СК химических и физических факторов и своевременная диагностика и лечение ранних форм заболеваний, возникающих вследствие нарушения потенциала воспроизводства СК (гипорегенераторных и гиперпролиферативных процессов). Применение модели эмбриональных и взрослых СК должно найти более широкое применение в токсикологическом и фармакологическом тестировании, гигиеническом регламентировании и определении генотоксического, эмбриотоксического и тератогенного эффекта ксенобиотиков, пестицидов, лекарственных препаратов и промышленных отходов. Углубленный анализ молекулярно-генетических основ функционирования СК и механизмов нарушения их дифференцировки при воздействии химических факторов разной интенсивности с установлением корреляции между дозозависимым токсичес-

ким действием и биологическим потенциалом СК является приоритетным направлением современной токсикологии.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОСНОВНЫЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Шепельская Н.Р.

*ДП "Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя", Киев, Украина*

В проблеме изучения влияния химических соединений на репродуктивную функцию одной из центральных задач является унификация, стандартизация и оптимизация методических подходов. В настоящее время существует достаточно большое разнообразие схем и методов изучения нарушений функции воспроизводства. В зависимости от целей и задач, преследуемых в каждом конкретном эксперименте, структура постановки опыта может существенно изменяться. Учитывая сложность и уникальность полового развития, гаметогенеза и процесса дифференциации половой системы, воздействие химических веществ в пренатальном и раннем постнатальном периодах представляет особую токсикологическую проблему. Гонады, вспомогательные репродуктивные органы и нейроэндокринная система проявляют высокую чувствительность к воздействию токсичных химических веществ.

Существующие ныне тест-системы, применяемые с целью скринингового определения нежелательных последствий воздействия химических веществ на функцию размножения, условно можно подразделить на 5 типов:

- 1) исследования воздействия химических веществ на функцию гонад и фертильность (тестирование гонадотоксической активности);
- 2) изучение влияния химических соединений на развитие;
- 3) трехстадийные исследования репродуктивной функции (Three-period reproduction study);
- 4) исследования репродуктивной функции на 2-х или 3-х поколениях животных (Three-, Two-generation reproduction study);
- 5) исследования фертильности потомства, подвергнувшегося пренатальному воздействию (Multigeneration reproduction study).

Исследования первого типа предполагают изучение последствий для функции размножения влияния тестируемого соединения на гонады и репродуктивную систему родительских поколений до спаривания. К преимуществам указанной тест-системы следует отнести ее информативность, высокую чувствительность, возможность идентификации половой избирательности

к воздействию тестируемого соединения, а также, что немаловажно, относительно высокую экономическую эффективность.

В исследованиях второго типа воздействию подвергаются беременные самки и развивающийся плод. Основной задачей этих тестов является изучение эмбриотоксической и тератогенной активности изучаемых соединений. То есть, способность индуцировать отклонения в пренатальных показателях (гибель плодов и эмбрионов, задержка роста, морфологические пороки развития).

Третий тип исследований применяется при оценке токсического действия на репродуктивную функцию лекарственных средств. Преимуществом данной тест-системы считают возможность изучения воздействия тестируемых соединений на отдельно взятые периоды репродуктивного процесса и относительно небольшую продолжительность исследований.

"Two-, Three-generation reproduction study" используются для оценки влияния на репродуктивную функцию пестицидов и пищевых добавок. В настоящее время из двух вариантов этой схемы предпочтительным считается проведение исследований на двух поколениях с изучением одного помета в каждой генерации. Основным преимуществом данного подхода является интегральная оценка репродуктивной способности  $F_1$  родительского поколения (самок и самцов), подвергавшегося непрерывному воздействию изучаемого агента, начиная со стадии гаметогенеза и до окончания полового созревания и воспроизведения потомства.

И, наконец, 5-я тест-система. В этом эксперименте воздействие на подопытных самок  $F_0$  начинается с нулевого дня беременности и продолжается непрерывно до родов. Самцов и самок  $F_1$  спаривают с интактными животными и наблюдают до окончания вскармливания  $F_{2b}$  помета. Данный вариант исследований позволяет оценить функцию гонад и репродуктивной системы при условии воздействия ксенобиотика с момента зародышевой закладки гонад и репродуктивных органов до завершения их постнатального развития и созревания и является фактически одним из вариантов изучения эмбриотоксического воздействия химических соединений.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИОКСИНОВ И ДРУГИХ СТОЙКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ И ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Чмиль В.Д.

*ДП "Институт экогигиены и токсикологии им.  
Л.И. Медведя", Киев, Украина*

К концу 20-го века проблема химической безопасности продовольствия и окружающей среды превратилась в сложную комплексную меж-

дународную проблему, решение которой невозможно без совместных усилий химиков, токсикологов и технологов. Эта проблема является частью Международной Программы по Химической Безопасности (IPCS, МПХБ), которая основана в 1980 году, и которая является совместным предприятием Программы ООН по окружающей среде ( UNEP, ЮНЕП), Международной Организации Труда (ILO, МОТ) и Всемирной Организации Здравоохранения (WHO, ВОЗ). Общие цели МПХБ — установление научных основ оценки риска для здоровья человека и состояния окружающей среды, обусловленного неблагоприятным действием химических веществ, посредством международного рассмотрения процессов в качестве предпосылки для поддержания химической безопасности и оказания технической помощи национальным органам по правильному управлению химикатами.

Одно из первых мест в МПХБ занимает проблема химической безопасности продовольствия так, как химическая безопасность сельскохозяйственного и продовольственного сырья и пищевых продуктов является одним из основных факторов, который определяет здоровье населения и сохранение популяции в целом, в связи с тем, что с пищей в организм человека могут поступать и поступают чужеродные химические вещества — ксенобиотики, представляющие опасность для здоровья человека.

Среди огромного количества ксенобиотиков, находящихся в окружающей среде, особую опасность представляют соединения, отнесенные Стокгольмской конвенцией 2001 года к группе так называемых стойких органических загрязнителей (СОЗ, "грязная дюжина"), которые обладают токсическими свойствами, способны накапливаться в живых организмах и переноситься на большие расстояния с атмосферным воздухом с последующим осаждением и в связи с этим могущие вызывать значительные негативные последствия для здоровья человека и окружающей среды. Первоначально список СОЗ включал 12 химикатов и химических групп.

В настоящее время около 80 тысяч химических веществ производятся, продаются, используются и распределяются во всем мире. Каждый год сотни новых химических веществ добавляются к этому постоянно растущему списку. В настоящее время рассматривается включение в первоначальный список СОЗ новых кандидатов СОЗ — 20 химикатов и групп, включающих 1) пестициды и другие биоциды; 2) бромированные замедлители горения; 3) фторированные химикаты; 4) другие хлорированные химикаты и химические группы; и 5) непреднамеренно производимые химические вещества. Эти химикаты и химические группы обладают такими же свойствами, как и первоначальные СОЗ и в настоящее время об-